

81

Int. Cl.: C 07 c

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



82

Deutsche Kl.: 12 q, 6/01

Behördeneigenthum

10

11

# Offenlegungsschrift 1906 405

21

Aktenzeichen: P 19 06 405.2

22

Anmeldetag: 8. Februar 1969

43

Offenlegungstag: 3. Dezember 1970

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität: —

32

Datum: —

33

Land: —

37

Aktenzeichen: —

64

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Methionin

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt, vorm. Roessler,  
6000 Frankfurt

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: Wagner, Dr. Hans, 7750 Konstanz;  
Tanner, Dr. Herbert, 6464 Großauheim;  
Liebetanz, Dr. Erich (+), 6500 Mainz;  
Mannsfeld, Dr. Dipl.-Chem. Sven Peter; Pfeiffer, Dr. Arno; 5040 Brühl

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960);

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 1906405

DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHIEDANSTALT VORMALS ROESSLER

6 Frankfurt (Main), Weissfrauenstrasse 9

1906405

### Verfahren zur Herstellung von Methionin

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Methionin  $\beta$ -Methylmercapto- $\alpha$ -aminobuttersäure/ aus 5-( $\beta$ -Methylmercaptoäthyl)-hydantoin.

Es ist bekannt, Methionin durch Hydrolyse des genannten Hydantoins herzustellen. Die Hydrolyse wird durch Erhitzen des Hydantoins, gegebenenfalls unter Druck, in Gegenwart von Wasser und bestimmten, alkalisch wirkenden Substanzen ausgeführt. Aus der entstehenden Lösung eines Methioninsalzes wird Methionin durch Neutralisation der Lösung mit Säure ausgefällt. Es wird auch umgekehrt die Hydrolyse mit Säure und die Ausscheidung des Methionins durch Neutralisation mit Alkali vorgenommen. Als Alkalien werden Alkali- oder Erdalkalihydroxide, wie Natrium- oder Bariumhydroxid, als Säuren Schwefel- oder Chlorwasserstoffsäure verwendet (Britische Patentschrift 630 139).

Es ist weiterhin bekannt, als Alkali Natrium- oder Kaliumcarbonat und als Säure eine niedere aliphatische Carbonsäure, wie Essigsäure, einzusetzen (Deutsche Patentschrift 891 259).

Bei der Hydrolyse entstehen gasförmige Nebenprodukte. Nach einem neueren Verfahren werden diese zwecks Erhöhung der Methionin-Ausbeute während der Umsetzung zeitweise aus dem Reaktionssystem entfernt (Niederländische Offenlegungsschrift 65 16950).

In allen Fällen entstehen durch die Neutralisation erhebliche Mengen Fremdsalze, je nach den verwendeten Alkalien und Säuren beispielsweise Alkali- oder Erdalkalisulfate, Alkalichlorid oder Alkaliacetat.

Die Abtrennung und Reinigung des Methionins von diesen Fremdsalzen, die gegebenenfalls in mehrfach molarem Überschuss vorliegen, erfordert, ins-

besondere; wenn das Methionin mit hoher Ausbeute gewonnen werden soll, einen erheblichen Aufwand. Nachteilig ist bei den bekannten Verfahren ferner, dass ein ständiger Verbrauch an Alkali und Säure auftritt. Andererseits sind die entstehenden Fremdsalze kaum nutzbar. Da sich im allgemeinen ihre Abtrennung aus der Mutterlauge nicht lohnt, werden sie samt der Mutterlauge verworfen. Hierdurch fallen beträchtliche Mengen Abwasser an. Mit der Mutterlauge gehen stets gewisse Anteile Methionin verloren.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Methionin aus 5-( $\beta$ -Methylmercaptoäthyl)-hydantoin durch Hydrolyse des Hydantoins bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck in alkalischer Lösung unter Entfernung der bei der Hydrolyse entstehenden gasförmigen Stoffe gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Hydrolyse unter Verwendung einer wässrigen Lösung von Alkalicarbonat und/oder Alkalihydrogencarbonat ausgeführt wird, während der Hydrolyse laufend Ammoniak und Kohlendioxid entfernt werden, nach der Hydrolyse Methionin mittels Kohlendioxid aus der Lösung abgeschieden und die Mutterlauge im Kreislauf in die Hydrolyse zurückgeführt wird.

Bei der Hydrolyse handelt es sich um eine Abspaltung von Ammoniak und Kohlendioxid aus dem Hydantoin. Unter den Reaktionsbedingungen sind Ammoniak und Kohlendioxid flüchtig und entweichen zusammen mit Wasserdampf aus dem Reaktionsgemisch. Zusätzlich wird Kohlendioxid aus dem Alkalihydrogencarbonat der Lösung durch gebildetes Methionin frei. Es verbleibt schliesslich eine alkalische Lösung mit einem pH-Wert von  $>11$ , in der Methionin als Alkalimethioninat vorliegt. Zur Abscheidung des Methionins wird in die Lösung, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, Kohlendioxid eingespeist. Hierdurch wird der pH-Wert der Lösung erniedrigt - im allgemeinen stellt sich ein pH-Wert zwischen 7,2 und 7,5 ein - und das Alkalimethioninat in das schwerer lösliche Methionin übergeführt. Anstelle von gasförmigem Kohlendioxid kann man auch flüssiges Kohlendioxid oder Kohlendioxid-Schnee verwenden.



Unter den Alkalihydrogencarbonaten bzw. -carbonaten werden die Kaliumsalze bevorzugt. Es wird ein Verhältnis Hydantoin zu Alkali wie 1 : 1 bis 1 : 5, vorzugsweise 1 : 2 bis 1 : 3, angewendet.

Die Hydrolyse des Hydantoins wird zweckmäßig im Temperaturbereich von 120 bis 220°C, vorzugsweise von 140 bis 180°C, ausgeführt. Der Temperatur entsprechend wird unter erhöhtem Druck gearbeitet, der in der Regel geringfügig höher ist als der Wasserdampfdruck bei dieser Temperatur.

Die Entfernung des sich während der Hydrolyse bildenden Ammoniaks und des Kohlendioxids kann, wenn nötig, gefördert und vervollständigt werden, indem durch das Reaktionsgemisch Wasserdampf oder ein Inertgas, wie Stickstoff, geleitet wird.

Die verbleibende ammoniakfreie Reaktionslösung kann erforderlichenfalls mit Aktivkohle entfärbt werden. Die Einspeisung des Kohlendioxids in die Lösung zwecks Abscheidung des Methionins erfolgt bei Zimmertemperatur, gegebenenfalls unter Druck, bis zur Sättigung der Lösung.

Die Mutterlauge kann ohne Nachteile wiederholt für die Hydrolyse verwendet werden. Erforderlichenfalls werden Wasser oder Alkalicarbonat ergänzt. Im allgemeinen haben sich in der Mutterlauge erst nach etwa 100 Kreisläufen so weit Verunreinigungen bzw. Spaltprodukte, wie beispielsweise Homoserin, angereichert, dass Methionin nicht mehr in genügender Reinheit anfällt und die Mutterlauge verworfen werden muss. Vorteilhaft wird jedoch so verfahren, dass bei jedem Kreislauf ein Anteil von 1 bis 2 % der Mutterlauge ausgeschleust wird. Die zu verwerfende Mutterlauge wird zwecks Abscheidung des enthaltenen Methionins und Hydrogencarbonats bei möglichst niedriger Temperatur mit Kohlendioxid gesättigt und mit der zwei- bis dreifachen Menge eines wasserlöslichen Lösungsmittels, wie Alkohol, insbesondere Methanol, oder vorzugsweise Aceton, versetzt. Aus der nach der Filtration verbliebenen Ablauge wird das Lösungsmittel durch Destillation zurückgewonnen.

Beispiel 1

Eine im Kreislauf geführte Mutterlauge enthält auf 327 g Wasser 60 g Kaliumcarbonat, 27 g Kaliumhydrogencarbonat, 20 g Methionin und 0,2 g 5-( $\beta$ -Methylmercaptoäthyl)-hydantoin. Dieser Lösung werden 314 g einer wässrigen Lösung zugesetzt, die 86 g des Hydantoins enthält.

Die Mischung wird in einem Rührwerkautoklaven auf 170°C erhitzt und 40 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Der Druck beträgt dabei 7 atü. Während dieser Zeit werden stetig insgesamt 212 g Brüden, bestehend aus Wasserdampf, Ammoniak und Kohlendioxid, abgezogen und aufgefangen. Das Ende der Umsetzung ist daran zu erkennen, dass kein Ammoniak mehr übergeht.

Die Reaktionslösung wird nach Entspannen und Abkühlen auf 100°C mit 0,2 g Aktivkohle versetzt und nach weiterem Abkühlen auf 15°C filtriert. Aus dem Filtrat wird Methionin durch Einleiten von Kohlendioxid in einer ersten Stufe bei Normaldruck und in einer zweiten Stufe unter Überdruck von 3 atü gefällt. Die Lösung nimmt hierbei 40 g Kohlendioxid auf; der pH-Wert geht von 11,5 auf 7,5 zurück. Das ausgeschiedene Methionin wird abfiltriert und mit 100 g Wasser gewaschen.

Es werden 73 g Methionin gewonnen; das entspricht einer Ausbeute von 99 %, bezogen auf eingesetztes Hydantoin. Das Methionin enthält als Verunreinigung 0,5 % Kaliumhydrogencarbonat.

Nach der Filtration fallen 584 g Mutterlauge an, die unter Abtreibung von 130 g Wasser und 20 g Kohlendioxid eingedampft werden. Die Mutterlauge hat dann etwa die gleiche Zusammensetzung wie die Ausgangslösung. Sie wird erneut für die Hydrolyse des Hydantoins eingesetzt.

Um die Zusammensetzung der im Kreislauf zur Hydrolyse neuen Hydantoinlösungen eingesetzten Mutterlauge konstant zu halten und eine Anreicherung von Nebenprodukten zu vermeiden, werden vor jeder Wiederverwendung 10 g der Mutterlauge abgetrennt und gesondert aufgearbeitet. Zwecks Gewinnung des gelösten Methionins und Carbonates wird auf 10°C abgekühlt, mit der zweifachen Menge Aceton versetzt und bei Normaldruck mit Kohlendioxid gesättigt. Aus 10 g Mutterlauge werden 0,4 g Methionin und 2,2 g Kaliumhydrogencarbonat gewonnen und in den Kreislauf zurückgeführt; die Mutterlauge wird nach destillativer Rückgewinnung des Acetons verworfen.

Aus den bei der Hydrolyse abgetriebenen Brüden wird Ammoniumcarbonatlösung gewonnen; sie wird für die Bereitung der Hydantoinlösung aus  $\beta$ -Methylmercaptopropionaldehyd und Blausäure eingesetzt. Überschüssiges Kohlendioxid, bzw. das bei der Einengung der Mutterlauge angefallene Kohlendioxid, wird für die Methionin-Fällung wieder verwendet.

#### Beispiel 2

Zu 1200 ml einer Lösung, in der 110 g Kaliumcarbonat und 50 g Methionin gelöst sind, werden 285 ml einer wässrigen Lösung, in der 81 g 5-( $\beta$ -Methylmercaptoäthyl)-hydantoin enthalten sind, zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden bei 135 bis 140°C unter einem Druck von 2 bis 3 atü erhitzt, währenddessen stündlich 150 bis 170 ml wässrige Ammoniaklösung zusammen mit Kohlendioxid übergehen.

Zur Abscheidung von Methionin wird wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren. Durch Einleiten von Kohlendioxid in die Lösung wird der pH-Wert von 11,6 auf 7,6 erniedrigt.

Es werden 69 g Methionin gewonnen; das entspricht einer Ausbeute von 99,5 %, bezogen auf eingesetztes Hydantoin. Das Methionin ist 99,4 %ig und weist einen Schmelzpunkt zwischen 272 und 273°C auf.

Die gesamte Mutterlauge wird erneut für die Hydrolyse eingesetzt. Nach 50 Kreisläufen gewinnt man das Methionin noch in der gleichen Reinheit wie nach der ersten Hydrolyse. Zur Entfernung von Nebenprodukten wird die gesamte Mutterlauge durch Zugabe von Aceton wie in Beispiel 1 beschrieben aufbereitet. Dabei werden 94 % des gelösten Methionins und Kaliumbicarbonates gewonnen.

#### Beispiel 3

Es wird wie in Beispiel 2 beschrieben vorgegangen, die 1200 ml Ausgangslösung enthalten jedoch 220 g Kaliumhydrogencarbonat und 55 g Methionin. Die Umsetzung wird in 3,5 Stunden bei 140 bis 145°C und 4,5 bis 5,5 atü ausgeführt. Ausbeute und Reinheit des gewonnenen Methionins sind die gleichen wie die in Beispiel 2 angegebenen.

#### Beispiel 4

21,30 Liter Lösung, die 1600 g Natriummethioninat und 2360 g Natriumhydrogencarbonat enthalten, werden 1620 g 5-(8-Methylmercaptoäthyl)-Hydantoin in 5 Liter Wasser hinzugefügt. Die Lösung wird 4 Stunden auf 145 bis 150°C erhitzt. Der Druck liegt zu Beginn der Umsetzung bei 4,5 bis 5 atü und gegen Ende der Umsetzung bei 1 bis 1,5 atü. Stündlich werden 3 bis 3,2 Liter wässrige Ammoniaklösung neben Kohlendioxid abdestilliert.

Die Reaktionslösung wird nach Abkühlen auf 15°C mit Wasser auf 25 Liter verdünnt; durch Einleiten von Kohlendioxid wird Methionin ausgefällt. Der pH-Wert der Lösung sinkt dabei von 11,2 auf 7,4 und nach Aufdrücken von Kohlendioxid von 3 atü auf 7,3. Die Mutterlauge wird, wie in Beispiel 2 beschrieben, für weitere Umsetzungen verwendet.

Es werden 1360 g Methionin erhalten; das entspricht einer Ausbeute von 98,4 %, bezogen auf eingesetztes Hydantoin. Das Methionin ist 99,5 %ig.



Beispiel 5

Mittels einer Rührpumpe wird in eine kontinuierlich arbeitende Druckapparatur, die aus 3 hintereinander geschalteten druckfesten Umlaufverdampfern besteht, stündlich eine Lösung von 100 kg Kaliumhydrogencarbonat, 28 kg Methionin und 41 kg 5-(B-Methylmercaptoäthyl)-hydantoin in 400 Liter Wasser eingespeist.

Die Lösung wird laufend aus der Kreislauf-Mutterlauge durch Hinzufügen einer 30 %igen Lösung von 5-(B-Methylmercaptoäthyl)-hydantoin in Wasser hergestellt. Für eine quantitative Umsetzung ist bei 155 bis 160°C eine mittlere Verweilzeit von 2 bis 2,5 Stunden und bei 175 bis 180°C eine mittlere Verweilzeit von 15 bis 20 Minuten erforderlich.

Durch das Reaktionsgemisch werden zur Entfernung des gebildeten Ammoniums und Kohlendioxids stündlich 70 bis 100 kg Wasserdampf von 160°C, bzw. 180°C, geleitet. Im wesentlichen wird weiter wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren.

Stündlich werden 34,8 kg Methionin gewonnen; das entspricht einer Ausbeute von 99,1 %, bezogen auf eingesetztes Hydantoin.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Verfahren zur Herstellung von Methionin aus 5-(β-Methylmercapto-ethyl)-hydantoin durch Hydrolyse des Hydantoins bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck in alkalischer Lösung unter Entfernung der bei der Hydrolyse entstehenden gasförmigen Stoffe, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse unter Verwendung einer wässrigen Lösung von Alkalicarbonat und/oder Alkalihydrogencarbonat ausführt, während der Hydrolyse laufend Ammoniak und Kohlendioxid entfernt, nach der Hydrolyse das Methionin mittels Kohlendioxid aus der Lösung abscheidet und die Mutterlauge im Kreislauf in die Hydrolyse zurückführt.
- 2.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Carbonate und Hydrogencarbonate des Kalium verwendet.
- 3.) Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Ammoniak und Kohlendioxid mit Wasserdampf oder einem Inertgas, wie Stickstoff, aus dem Reaktionsgemisch abtreibt.
- 4.) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man zeitweise oder ständig einen Teil der Mutterlauge aus dem Kreislauf ausschleust und zur Ausfällung des enthaltenen Methionins und Hydrogencarbonates bei tiefer Temperatur mit einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, versetzt.

Frankfurt (Main), den 6.2.1969

Dr.No/Wa